SERVIÇO DE PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS PARA APOIO À TOMADA DE DECISÃO

SUMÁRIO DE RESUMOS SOBRE VITAMINA D E INFECÇÕES POR SARS-CoV-2

DATA: 08/04/2020

AUTORIA: Núcleo de Evidências da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

RESUMO EXECUTIVO

Objetivo: Avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de infecções por SARS COV-2 e a associação entre deficiência de vitamina D e risco de infecções por SARS- CoV 2 (COVID 19).

Métodos: Foi realizada busca nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane, LITCOVID e medRxiv, e busca livre, utilizando termos relacionados à vitamina D, infecções respiratórias e infecções por SARS-CoV 2. Posteriormente, houve triagem de títulos e resumos, e, em seguida, foram descritas as informações mais relevantes.

Resultados: Após busca, gerenciamento de referências e triagem de títulos e resumos, foram incluídos oito documentos nesse sumário de resumos, a saber:

- Cinco documentos acerca da relação entre vitamina D e COVID-19 (editoriais, posicionamento de sociedades médicas e associações profissionais e um artigo no prelo) e
- Três revisões sistemáticas acerca da suplementação de vitamina D e prevenção de infecções respiratórias (pneumonia, tuberculose pulmonar e influenza).

A literatura científica atual traz, principalmente, evidências sobre do uso da vitamina D no contexto de doenças respiratórias, e aponta alguns possíveis mecanismos de ação. Ademais, os documentos identificados hipotetizam o possível efeito da vitamina D como agente profilático da COVID-19, mas não foi identificado nenhum estudo clínico que avaliou e observou esse efeito na prática. Revisões sistemáticas de ensaios clínicos

randomizados, em crianças e adultos, apontam uma possível eficácia e segurança da vitamina D para a prevenção de pneumonia, gripe e tuberculose pulmonar.

Conclusão: Não há evidência científica sobre a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de infecções por SARS COV-2 e a associação entre deficiência de vitamina D e o risco de agravamento de infecções por SARS- CoV 2. Nenhum estudo clínico randomizado ou observacional foi identificado para responder às duas questões. A vitamina D se mostrou eficaz na prevenção de algumas infecções respiratórias como pneumonia, tuberculose pulmonar e influenza. É necessária a condução de ensaios clínicos randomizados e cegados e estudos observacionais, tanto para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de infecções respiratórias por SARS-CoV-2, bem como o risco de agravamento da infecção por SARS COV-2 em razão da hipovitaminose D. Esse estudo tem caráter meramente informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão.

CITAÇÃO

Sumário de resumos sobre vitamina D e infecções respiratórias por SARS- CoV 2 (COVID 19). Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Brasília, 2020.

MOTIVAÇÃO

Manifestação do Gabinete da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (SE/MS), solicitando levantamento de evidências acerca do uso da vitamina D no contexto de infecções respiratórias por SARS- CoV 2.

PERGUNTAS DE PESQUISA

1. Qual a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de infecções por SARS COV-2?
2. Qual a associação entre hipovitaminose D e risco de agravamento de infecções por SARS COV-2?

MÉTODOS

Foi conduzida busca na base de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Biblioteca Cochrane, LITCOVID e medRxiv, e busca livre, utilizando termos indexados e sinônimos relacionados à "vitamina D", "infecções do trato respiratório" e "COVID-19"; foi aplicado filtro para revisões sistemáticas. As buscas foram conduzidas em 31 de março de 2020 e atualizadas em 08 de abril de 2020.

Estudos avaliando a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de infecções respiratórias por SARS-CoV-2 ou avaliando a relação entre deficiência de vitamina D e risco para infecções respiratórias por SARS-CoV-2 foram considerados elegíveis no presente sumário de resumos.

Foi feita triagem de títulos e resumos por duas autoras. Posteriormente, os estudos incluídos tiveram seus resumos sumarizados de forma descritiva, conforme o tipo de infecção respiratória avaliada e delineamento do estudo.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	NÚMERO DE TÍTULOS
PUBMED	((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) AND supplementation[All Fields]) AND ("respiratory tract infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory tract infections"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "respiratory tract infection"[All Fields] OR ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))))) AND systematic[sb]	17
EMBASE	'vitamin d'/exp OR 'ergocalciferol'/exp OR 'vitamin d supplementation'/exp OR 'vitamin d deficiency'/exp AND 'covid 19' OR 'sarscov 2'	0
Biblioteca Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Vitamin D] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Vitamin D Deficiency] explode all trees #3 vitamin d supplementation #4 covid-19 OR "sarscov 2" or covid19 or ncov #5 #1 or #2 or #3 #6 #5 and #6	0
LITCOVID	Vitamin d	2
medRxiv	"("vitamin d" or "vitamin D supplementation" or "vitamin D deficiency") AND (covid-19 or "sars-cov-2" or "sarscov 2" or ncov)"	48
TOTAL		67

RESULTADOS

Após busca, gerenciamento de referências e triagem de títulos e resumos, foram incluídos oito documentos, sendo cinco documentos que discutem a vitamina D como um potencial agente contra infecções por SARS-CoV-2 (artigo, editoriais de revistas científicas e posicionamento de sociedades médicas e associações profissionais) e três revisões sistemáticas acerca da eficácia da suplementação de vitamina D e infecções do trato respiratório (pneumonia, tuberculose pulmonar, infecções respiratórias agudas e influenza). Detalhes acerca do processo de busca e seleção dos resumos estão descritos no Apêndice 1.

Estudos relacionadosao SARS CoV 2

Revisão Narrativa da literatura

Grant WB et al, 2020. Vitamin D Supplementation Could Prevent and Treat Influenza, Coronavirus, and Pneumonia Infections.[1]

Esse estudo (o qual ainda não foi revisado por pares na revista científica a qual foi submetido o artigo), a partir das evidências encontradas, aponta que o aumento da concentração de 25(OH) D atravésda suplementação de vitamina D poderia reduzir a incidência, a gravidade e o risco de morte por influenza, pneumonia e possivelmente COVID-19. Dentre as razões, destaca, primeiramente, que concentrações mais altas de 25 (OH) D reduzem o risco para condições crônicas, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, infecções crônicas do trato respiratório, diabetes mellitus e hipertensão. Pacientes com doenças crônicas têm risco significativamente maior de morte por infecções do trato respiratório do que pessoas saudáveis. Em segundo lugar, a vitamina D reduz o risco de infecções do trato respiratório por meio de três mecanismos: manter junções estreitas, matar vírus envelopados pela indução de catelicidina e defensinas, e reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias pelo sistema imune inato, diminuindo assim o risco de uma tempestade de citocinas levando àpneumonia.Estudos observacionais e de suplementação apontados na revisão relataram que concentrações mais altas de 25 (OH) D estavam associadas ao risco reduzido de dengue, hepatite, herpes, hepatite B e C, vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), influenza, pneumonia e infecções pelo vírus sincicialrespiratório.Alguns resultados

indicaram que as concentrações acima de acima de 50 ng/mL de vitamina D foram associadas à redução de 27% de vírus do tipo influenza.

Editorial

Giustina A, 2020.Rapid Response: Re: Preventing a covid-19 pandemic Can high prevalence of severe hypovitaminosis D play a role in the high impact of Covid infection in Italy?[2]

Em resposta ao Editorial publicado no Jornal Britânico de Medicina, o autor aponta um possível papel útil da vitamina D na prevenção ou na resposta à pandemia de COVID-19. A discussão abordada pelo autor contempla:

a) estudos mostrando que suplementação de vitamina D pode prevenir infecções respiratórias e;

b) em razão da existência da alta prevalência dehipovitaminose D na Europa, o autor sugere que baixos níveis de vitamina D possam ser o elo entre idade, comorbidades e maior suscetibilidade a complicações e mortalidade por infecção por COVID-19nas regiões do norte da Itália.Oautor apresenta ainda duas considerações que podem contribuir para o argumento da relação entre hipovitaminose D e infecção por SARS-CoV-2: a primeira é que pacientes gravemente comprometidos por possuírem doenças crônicas, e que estejam na unidade de terapia intensiva (UTI) ou não, têm níveis muito baixos de 25 (OH) vitamina D. Além disso, apresenta o alerta de queobaixo nível de vitamina D pode agravar o resultado de saúde dos pacientes em UTI;equea suplementação com altas doses de vitamina D nesses pacientes pode diminuir a morbimortalidade.Já na população em geral, o confinamento domiciliartem sido a medida preventiva mais usada em muitos países, e na Itália em particular, contra a propagação da infecção por COVID-19. A ausência total de exposição à luz solar pode causar, em grande medida, também na população mais jovem, uma diminuição ou piora do status da vitamina D. O autor menciona que, para corroborar sua hipótese, deve ser necessário observar os níveis de 25OH de vitamina D em pacientes hospitalizados e em diferentes estágios da doença. Ainda, sugere que seria razoável uma mensagem reforçando a importância de manter o tratamento com vitamina D em pessoas já diagnosticadas com hipovitaminoseD e a suplementação com vitamina D de idosos que estão em isolamento domiciliar.

Documentos institucionais

Associação de Medicina de Turim, 2020. Possibileruolo preventivo e terapeuticodella vitamina D nellagestionedella pandemia da COVID-19. Giancarlo Isaiaed Enzo Medico, Universitàdegli Studi di Torino.[3]

Um documento da Academia de Medicina de Turimsobre o possível papel preventivo e terapêutico da vitamina D na gestão da pandemia de COVID-19 fez referências a vários artigos publicados, a maioria deles sobre estudos clínicos e pré-clínicos, que sugerem um efeito preventivoeterapêutico da vitamina D nas infecções do trato respiratório, incluindo infecções virais, inclusive aquelas causadas por SARS COV-2.Nesse contexto destaca-se que:

a) Baixasconcentraçõesdevitamina D aumentam o risco de diversas condições crônicas em idosos, como osteoporose, tumores, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, infecções respiratórias crônicas, diabetes mellitus, doenças neurológicas e hipertensão. Esses eventos causam maior mortalidade, principalmente em pacientes infectados por SARS COV-2;

b) O já conhecido papel imunomodulador da vitamina D e também seu efeito antagônico sobre replicação viral no trato respiratório;

c) A associação entre hipovitaminose D e infecções respiratóriaspode estar atribuída à capacidade da vitamina D de aumentar peptídeos antimicrobianos (catelicidina e beta-defensinas) com atividade antiviral e imunomoduladora.

Por fim, o documento afirma não pretender demonstrar a eficácia da vitamina D na infecção por COVID-19, mas buscou chamar a atenção paraa necessidade de garantir níveis normais de vitamina D em idosos, a fim de evitar que muitos deles, especialmente aqueles em risco, possam se encontrar mais expostos aos danos resultantes da COVID-19 porque são deficientes em vitamina D. Ademais, também aponta a necessidade de incentivar a comunidade médico-científica a considerar, entre as muitas possibilidades de intervenção que visam contrastar a propagação, morbidade e letalidade do COVID-19, a compensação da deficiência de vitamina D.

Vitamina D e Covid-19, o que nós sabemos? Aliança pela Alimentação Adequada e Saudável.[4]

O texto publicado no site da instituição afirma não haver dúvida quanto ao papel da vitamina D na regulação de muitos sistemas do organismo, incluindo o sistema imune, mas faz ressalvas aos documentos e estudos que estão sendo divulgados, chamando a atenção de que, **até o presente momento,não foi identificado artigo científicosem conflitos de interesses e com desenho metodológico adequado e publicado em revista com credibilidade que demonstre a relação entre vitamina D e infecção por SARS-CoV-2.**

COVID-19: VITAMINA D ajuda a proteger contra COVID-19? Veja o que os especialistas da SBR têm a dizer- Sociedade Brasileira de Reumatologia.[5]

A Sociedade Brasileira de Reumatologia informa que amanutenção de níveis adequados de vitamina D, assim como de vários outros hormônios e nutrientes, é importante para o bom funcionamento de nosso sistema imunológico e várias outras funções corporais. Porém, ao comentar sobre o documento produzido pela Academia de Medicina de Turim, destaca que seus resultados foram meramente especulativos e que precisam ser interpretados com cautela.

Estudos relacionados a Infecções de Trato Respiratório

Revisão Sistemática com metanálise

Martineau A et al, 2017. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.[6]

O objetivo foi avaliar o efeito geral da suplementação de vitamina D sobre o risco de infecção aguda do trato respiratório e identificar os fatores que podem influenciar o efeito esperado. O estudo concluiu que as evidências encontradas foram avaliadas como sendo de alta qualidade metodológica e que a suplementação com vitamina D foi considerada segura e ofereceu proteção contra infecções agudas do trato respiratório em geral. Pacientes que tinham hipovitaminose D aguda e aqueles que não receberam doses em bolus (dose concentrada diretamente na circulação sanguínea)foram os mais beneficiados.

Vuichard G et al, 2016. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.[7]

Com o objetivo de avaliarensaios clínicos randomizados comparando vitamina D versus placebo, a revisão incluiu estudos sobre o efeito protetor da suplementação de vitamina D sobre infecções no trato respiratório (clínicas e laboratoriais) confirmadas em adultos e crianças saudáveis. Foi encontrada uma redução de risco de 6% com suplementação de vitamina D3 em ITR, mas o resultado não foi estatisticamente significante (RR 0,94; IC 95% 0,88 a 1,00). A heterogeneidade foi considerada alta e a qualidade metodológica geral dos estudos incluídos na revisão foi considerada baixa. **As evidências foram insuficientes para demonstrar uma associação entre suplementação de vitamina D e risco de infecção de trato respiratório de diagnóstico clínico nos subgrupos com hipovitaminose D.** A conclusão foi que, em indivíduos previamente saudáveis, a suplementação de vitamina D não reduz o risco de ITR. No entanto, esta conclusão baseia-se em uma metanálise em que os estudos incluídos diferiram em relação à população, níveis basais de vitamina D e duração do estudo. **Destaca-se, portanto, que se deve considerar essas questões quando da interpretação dos resultados, e que estudos futuros devem focar em indivíduos com hipovitaminose D com avaliação de medidas de resultados mais objetivas e padronizadas.**

Yamshchikov AV et al, 2009. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.[8]

Foram revisados ensaios clínicos randomizados que estudaram a vitamina D para tratamento ou prevenção de doenças infecciosas em humanos.Os ensaios clínicos selecionados demonstraram heterogeneidade substancial na demografia inicial dos pacientes, tamanho da amostra e estratégias de intervenção em vitamina D. Foram observados raros eventos adversos graves atribuíveis à vitamina D em todos os estudos. **Os autores concluem que as evidências mais confiáveis apontam anecessidade de desenvolvimento de pesquisas relacionadas a terapias complementares de suplementação de vitamina D para tuberculose, gripe influenza e infecção viral do trato respiratório**

superior; e que ensaios clínicos mais rigorosamente delineados são necessários para avaliação da relação entre o status da vitamina D e a resposta imuneà infecção, bem como para delinear as mudanças necessárias na prática clínica apacientes com hipovitaminose D em doenças infecciosas.

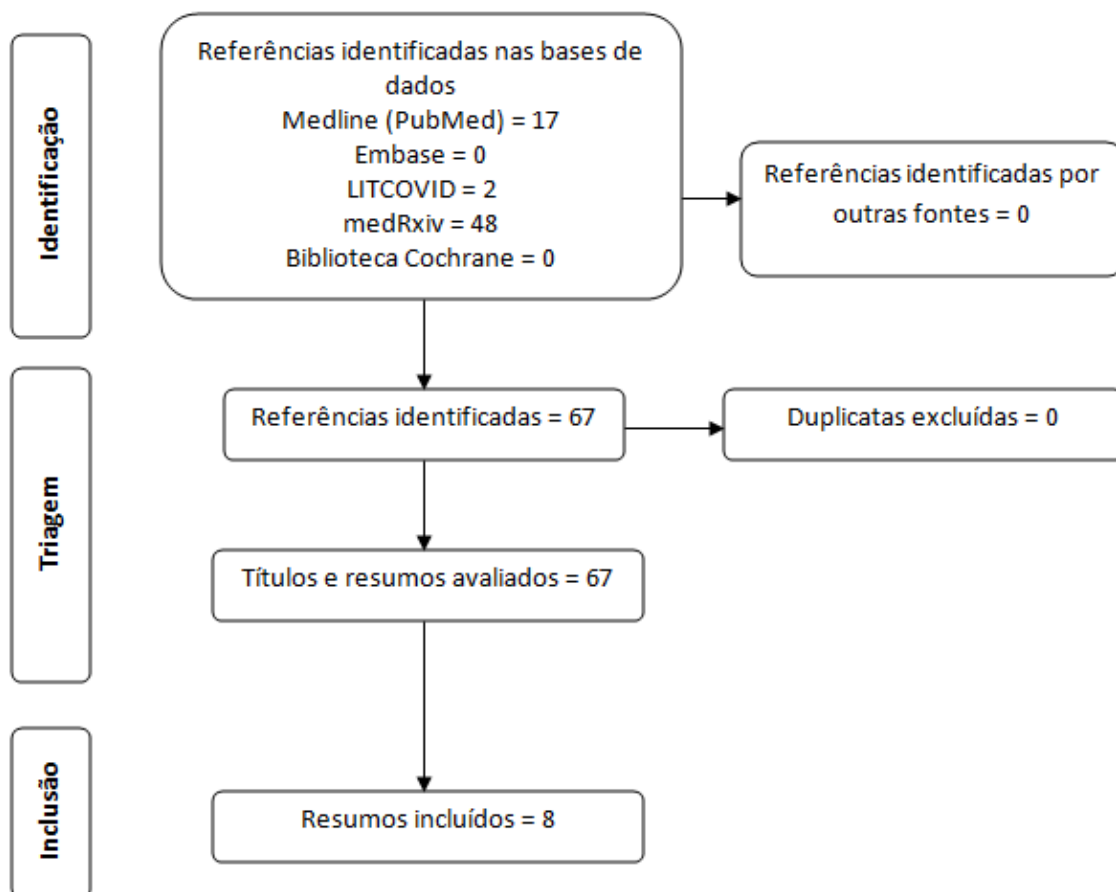
CONCLUSÃO

Não há evidencia científica sobre a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de infecções por SARS COV-2 e a associação entre deficiência de vitamina D e o risco de agravamento de infecções por SARS- CoV 2. Nenhum estudo clínico randomizado ou observacional foi identificado para responder às duas questões. A vitamina D se mostrou eficaz na prevenção de algumas infecções respiratórias como pneumonia, tuberculose pulmonar e influenza. **É necessária a condução de ensaios clínicos randomizados e cegados e estudos observacionais tanto para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de infecções respiratórias por SARS-CoV-2 e a risco de agravamento da infecção por SARS COV-2 em razão da hipovitaminose D. Esse estudo tem caráter meramente informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a questão.**

LIMITAÇÕES DO SUMÁRIO DE RESUMOS

Destaca-se que o sumário de resumos não contempla a leitura de textos completos, nem avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Em razão disso, os resultados demonstrados nesse estudo são descritos de forma abrangente, dando um caráter exploratório para esse produto. Nesse sentido, é importante ter cautela na interpretação dos resultados aqui apresentados, sobretudo levando em conta que os estudos identificados acerca da COVID-19 não são ensaios clínicos randomizados ou estudos de base populacional, e, portanto, não possuem validade externa.

APÊNDICE 1 – Fluxograma de busca e seleção

APÊNDICE 2 – Glossário

Conceitos-chave
Catelicidina: proteína antimicrobiana com propriedades antibacteriana, antifúngica, antiviral, imunoestimulatória e imunomoduladora.
Defensinas:família de proteínas antimicrobianas identificadas em humanos, animais e plantas, com papel contra infecções e inflamações.
Citocinas: proteínas liberadas por células brancas sanguíneas que agem como mediadores intercelulares. São produzidas por vários tecidos ou tipos celulares, e não glândulas especializadas
Vírus sincicial respiratório: grupo de vírus que causa infecções respiratórias em vários mamíferos, inclusive seres humanos
Imunomodulador: substância biologicamente ativa que afeta ou desempenha um papel no funcionamento do sistema imunológico.

Fonte: DECS – Descritores em Ciências da Saúde

Consiste em uma bibliografia de evidências existente sobre um tópico, organizadas de acordo com o desenho de estudo. Além de referências, sumariza desfechos e achados que foram detalhados dentro dos resumos. Não é realizada a leitura dos textos completos, tampouco avaliação do grau de certeza da evidência dos estudos incluídos. Esse produto é útil para levantamento de evidências, sem grande detalhamento, como forma de conhecimento do escopo de uma questão.

SOBRE O NÚCLEO DE EVIDÊNCIAS

Integrante da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEvI/DECIT), o Núcleo de Evidências (NEv) é composto por uma equipe multiprofissional. Sua função primordial é promover o uso de evidências para informar a tomada de decisão em saúde e a formulação de políticas por meio da elaboração de estudos secundários demandados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS) e fomento a pesquisas secundárias. Os resultados apresentados nos estudos produzidos pelo NEv possuem caráter apenas informativo, portanto, não configura recomendação oficial do Ministério da Saúde. Ademais, as evidências aqui apontadas não são sintetizadas para subsidiar incorporação tecnológica ou para fins de elaboração de protocolo clínico de diretriz terapêutica, sendo essa competência do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias e Inovação, do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

REFERÊNCIAS SUMARIZADAS

[1] Grant, W.B.; Lahore, H.; McDonnell, S.L.; Beggarly, C.A.; French, C.B.; Aliano, J.L.; Bhattoa, H.P. Vitamin D Supplementation Could Prevent and Treat Influenza, Coronavirus, and Pneumonia Infections. Preprints 2020, 2020030235

[2] Giustina, Andrea. Rapid Response: Re: Preventing a covid-19 pandemic Can high prevalence of severe hypovitaminosis D play a role in the high impact of Covid infection in Italy?Março,2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rapid-responses>

[3] Accademiadi Medicina diTorino.Possibileruolo preventivo e terapeuticodella vitamina D nellagestionedella pandemia da COVID-19 . Giancarlo Isaiaed Enzo Medico, Universitàdegli Studi di Torino. Torino, 25 marzo 2020. Disponível em: <http://www.accademiadimedicina.unito.it/images/img/pdf/Ipovitaminosi_D_e_Coronavirus_25_marzo_2020.pdf>

[4] Aliança pela Alimentação Adequada e Saudável.Vitamina D e Covid-19, o que nós sabemos?-.Março,2020. Disponível em: <https://alimentacaosaudavel.org.br/vitamina-d-e-covid-19-o-que-nos-sabemos/6284/>

[5] Sociedade Brasileira de Reumatologia.COVID-19: VITAMINA D ajuda a proteger contra COVID-19? Veja o que os especialistas da SBR têm a dizer. Março,2020. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/site/wp-content/uploads/2020/03/vitaminaD.pdf>

[6] Martineau Adrian R, Jolliffe David A, Hooper Richard L, Greenberg Lauren, Aloia John F, Bergman Peter et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data BMJ 2017; 356 :i6583

[7] Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M (2016) Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoSONE 11(9): e0162996. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162996

[8] Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2009;15(5):438–49. pmid:19491064; PubMed Central PMCID: PMCPMC2855046